

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 56-156212

(43)Date of publication of application : 02.12.1981

(51)Int.Cl.

A61K 9/48
// A61J 3/07

(21)Application number : 55-059981

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 08.05.1980

(72)Inventor : MIZUNO YASUHIKO
KAYANO MASANORI

(54) SURFACE TREATING METHOD OF SOFT CAPSULE AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a soft capsule agent having a good storage stability with prevented change in moisture content of a film on the capsule agent with time, by coating the surface of the soft capsule agent with carnauba wax.

CONSTITUTION: The surface of a soft capsule agent is coated with 0.002W 0.15pt.wt., based on 100pts.wt. weight film on the soft capsule agent, carnauba wax to give a stable soft capsule agent. The soft capsule agent is a capsule having the film prepared by adding a water retaining agent, e.g. glycerol, to gelatin as a main component to give a moisture content of about 5W10%. The moisture content of the film tends to change with time and has the disadvantages of softening in a wet state or hardening, however, the capsule agent is characterized as follows: The coating with the carnauba wax prevents the change in moisture content with time.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—156212

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/48
// A 61 J 3/07

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
6580—4C

④ 公開 昭和56年(1981)12月2日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 軟カプセル剤の表面処理法

⑯ 発明者 栢野正則

本庄市柏1-1-12

⑰ 特 願 昭55—59981

⑰ 出 願 人 エーザイ株式会社

⑱ 出 願 昭55(1980)5月8日

東京都文京区小石川4丁目6番
10号

⑲ 発 明 者 水野保彦

各務原市鵜沼台1-18

明 細 書

1. 発明の名称

軟カプセル剤の表面処理法

2. 特許請求の範囲

(1) 軟カプセル剤表面がカルナウバロウによって被覆されることを特徴とする軟カプセル剤の表面処理法

(2) カルナウバロウの被覆量が軟カプセル剤の皮膜重量100重量部に対して0.002重量部以上である特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤の表面処理法

3. 発明の詳細な説明

本発明は軟カプセル剤の表面処理法に関するものである。軟カプセル剤は油性液、顆粒、錠剤等をカプセル化する上で便利な剤型であり、特にその製造方法としてのロータリー法が広く普及するに伴ない、近年著しく採用されるに至っている剤

型である。

しかしながら軟カプセル剤については、従来より軟カプセル剤固有の欠点として以下に述べるような現象の生ずることが指摘されて来た。

すなわち、軟カプセル剤の皮膜は、ゼラチン、グリセリン、水を主たる成分とするものであるから、カプセル剤としての良好な形態を呈するためには、その皮膜が常に一定範囲の含水率を維持していることが必要である。一般に軟カプセル剤皮膜の望ましい含水率の範囲は5～10%であることが経験的にわかっている。しかしながら、実際には、軟カプセル剤の含水率は環境条件によって経時的に変化しやすいものであり、容易に上記の望ましい範囲を逸脱してしまうのである。当該範囲を逸脱して必要以上に含水率が高くなった場合には皮膜は湿潤軟化する。この場合にはカプセル自体は滑沢性ないしは滑走性が悪くなり、包装充填の作業が大変に困難になり、またカプセル同士が粘着接合する。反対に含水率が低くなりすぎた場合には皮膜は硬化して、遂にはひび割れを生ず

る。

かくして軟カプセル剤に関する技術分野においては、前記の含水率範囲をいかにして維持するかという方法が従来より課題となっているのである。しかしながら、当該分野において未だ解決的な先行技術は提供されていない。軟カプセル剤は製造直後に流動パラフィンおよびクロロセンによって表面処理することが一般に行われているが、この処理は単にカプセル表面を離形し洗浄するだけの効果であり、それ自体には含水率を保存安定化する効果はない。

かかる事情にかんがみ、本発明者等は、軟カプセル剤皮膜の含水率を維持する方法について種々検討した結果、カルナウバロウを用いて軟カプセル剤の表面処理を行うことによつて所定の目的を達成し得ることを見出し、本発明を完成した。すなわち、表面処理を行った場合、カルナウバロウのみが軟カプセル剤皮膜の含水率の経時的变化を有効に防止し得るものであることを知ったのである。

-3-

ン中に負荷した軟カプセル剤に転動せしめながらふりかける方法を行うことができる。しかし、要は軟カプセル剤の表面がカルナウバロウによつて均一に被覆されるように処理される方法があればいづれもよく、記載の方法に特に限定されるものではない。

次に表面処理してカプセル表面に被覆したカルナウバロウの必要量はカプセル皮膜の含水率によつて変動する。実験の結果によれば、含水率が5%である場合には、カルナウバロウの被覆最少必要量は皮膜重量100重量部に対し0.002重量部であり、また含水率が8%および10%である場合には、それぞれ最少必要量は0.004重量部および0.006重量部である。

反対にカルナウバロウの上限量については特に限定されるものはないが、商品価値を考慮して0.15重量部が適当である。すなわち、後記効果例において示すごとく、カルナウバロウの使用量を増加した場合には、含水率の保存安定性がよくなるのはもちろん、軟カプセル剤の滑走性もよく

本発明における軟カプセル剤とは、セラチンを主体にしてこれにグリセリン、ソルビトールなどの保水剤を加え、約5~10%の含水率となるように製造された皮膜を有するカプセル剤であり、皮膜中に充填される内容物は医薬品が配合されている油性液、顆粒、錠剤などいづれでもよい。例えばビタミンE含有の油性液を充填したソフトセラチンカプセル剤である。

本発明で使用されるカルナウバロウはいかなる形態のものであつてもよいが、表面処理を容易に実施し得る点から言えば、微粒子状のものが好ましく、例えば東亜化成製微粒子カルナウバロウとして市販されているものを使用することができる。カルナウバロウは軟膏基剤、錠剤のつや出し、化粧用スティックの硬化剤として使用されているが、本発明のごとく軟カプセル剤の表面処理に利用する例はない。

表面処理の具体的な実施方法としては、例えば前記微粒子カルナウバロウをあらかじめ80メッシュの篩で整粒しておき、これをコーティングバ

-4-

なり包装充填の作業性がよい。しかも、一般にロウ類で表面処理した場合には撥水性が高まり、カプセルの崩壊性が悪くなることが想定されるにもかかわらず、後記効果例において示すごとく、本発明に係る軟カプセル剤について日局規定の崩壊試験を実施した場合に、その崩壊時間には顕著な影響がみられない。従つて、カルナウバロウの上限量を特に規定しなければならない要素はない。ただし、透明カプセル剤においてはカルナウバロウを多量に被覆した場合にその表面が不透明となり、内容物が透視できなくなるという商品価値上の問題がある。この場合において透視を著しく損わないためには、カルナウバロウの上限被覆量は0.05重量部である。しかし、酸化チタンを皮膜中に配合してあらかじめ不透明にした軟カプセル剤にあつては、もつぱら保存安定性および滑走性のみを考慮すればよいから0.05重量部以上のカルナウバロウを使用することができる。後記効果例においては最高被覆量として0.15重量部被覆した例を示したが、特にこれに限定されない。

-5-

-6-

また、カルナウパロウの一部を他のロウ状物質、例えばミツロウ、もくろう、トリグリセライドをもって代置して表面処理することは、カルナウパロウのみで表面処理する場合に比較して特別に顕著な効果をもたらすものとはならないが、それ自体本発明の技術的範囲に属するものと考えられる。

なお、本発明の実施は、保存安定性が良好であることによっても知ることができるが、正確には、適当なる分析を実施すれば容易に判明することができる。

次に本発明の効果を以下の効果例によって示す。

効果例 1

試 料

皮膜重量に対するカルナウパロウの被覆量が表 1 被覆量欄記載の 8 段階である軟カプセル剤であって、実施例 1 記載の方法に準じて製造したもの（皮膜含水率 8 %）

方 法

100 カプセルをガラス瓶に入れ、表 1 保存条件欄の 4 条件（温度、および相対湿度）で 6

ヶ月保存し、その結果を以下に示す判定基準によって A 乃至 D の四段階に評価した。

A ガラス瓶を逆にしたときガラス瓶の底部からカプセルが 100 カプセルともすべて直ちに落下する。

B ガラス瓶を逆にしたとき 100 カプセル中 1～5 カプセルが粘着のために落下しない。ただし瓶を軽くたたくと落下する。

C ガラス瓶を逆にしたとき 100 カプセル中 6～10 カプセルが粘着のために落下しない。ただし瓶を強くたたくと落下する。

D ガラス瓶を逆にしたとき 100 カプセル中 10～30 カプセルが粘着のために落下しない。ただし瓶をかなり強くたたくと落下する。

結 果

表 1 のごとくである。

-7-

表 1

保存条件 被覆量%	4℃ 40%	25℃ 42%	37℃ 45%	37℃ 75%
0	A	B	C	D
0.002	A	A	B	C
0.004	A	A	A	B
0.006	A	A	A	A
0.01	A	A	A	A
0.05	A	A	A	A
0.10	A	A	A	A
0.15	A	A	A	A

表 1 より本発明で得られる軟カプセル剤においてはガラス内壁の粘着およびカプセル同志の粘着がみられない。

なお、表中、皮膜重量 100 重量部に対してカルナウパロウを 0.002 重量部被覆した場合に、これをカルナウパロウの被覆量が 0.002 % であるのと同様に記載した。以下、効果例、実

-9-

-8-

施例において同様の記載を行う。

効果例 2

試 料

効果例 1 記載と同一である軟カプセル剤

方 法

第九改正日本薬局崩壊試験法の項に規定される第 1 試験液（37℃に保温）に試料を入れ、試料が崩壊して内容物が放出されるまでに要する時間を崩壊時間として測定した。

また同一の試料についてこれを PTP 包装中に充填する際の作業性、すなわち PTP 包装中への軟カプセル剤の滑走性を良否によって判定した。

またカプセルの透明度を以下に示す判定基準によって a 乃至 d の四段階に評価した。

a 透 明

b わずかに曇りがある

c 曇りがある

d かなり曇りがある

-10-

結 果

表 2 のごとくである。

表 2

評価項目 被覆量 %	崩壊時間(分)	滑走性	透明度
0	6~8	否	a
0.002	6~8	否	a
0.004	6~8	良	a
0.006	6~8	良	a
0.01	6~8	良	b
0.05	6~8	良	b
0.10	7~10	良	c
0.15	7~10	良	d

表 2 より、実験の範囲内でカルナウパロウを増量しても崩壊時間に影響はみられない。また滑走性はカルナウパロウが多い程よくなる。ただしカルナウパロウの被覆量が 0.05 % になる

-11-

表 3

皮膚含水率% 被覆量%	5	8	10
0	B	C	D
0.002	A	B	C
0.004	A	A	B
0.006	A	A	A
0.01	A	A	A
0.05	A	A	A
0.10	A	A	A
0.15	A	A	A

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例 1

1 カプセル当り酢酸ビタミン E 100 ㏾を含有するオパール 3 型軟カプセル剤 3,000 個(カプセル皮膚の総重量は 285g)を内径 25 インチの布引パンに負荷して回転する。

別にあらかじめ 80 メッシュの篩で篩過した微

と透明度がいちじるしく悪化する。

効果例 3

試 料

皮膚含水率が 5 % または 10 % である点を除いて効果例 1 記載と同一である軟カプセル剤

方 法

37℃で6ヶ月間保存し、その結果を効果例 1 の方法の項に記載した判定基準と同一の判定基準によって評価した。

結 果

表 3 のごとくである。なお、表 3 には皮膚含水率 8 % の場合の結果として表 1 の保存条件のうち温度 37℃、相対湿度 45 % の欄に記載の結果をそのまま転記した。

表 3 より皮膚含水率が 5 %、8 % および 10 % である場合に皮膚重量に対するカルナウパロウの被覆最少必要量はそれぞれ 0.002 %、0.004 % および 0.006 % であることが判明する。

-12-

粒子カルナウパロウを用意し、回転しているカプセルの表面に少しづつふりかけて被覆せしめる。得られる軟カプセル剤の皮膚含水率は 8 % であり、皮膚重量に対するカルナウパロウの被覆量は 0.012 % である。

実施例 2

1 カプセル当りパルミチン酸ビタミン A 100 ㏾を含有するオブロン 8 型軟カプセル 3,000 個(カプセル皮膚の総重量は 480g)を内径 25 インチの布引パンに負荷して回転する。

別にあらかじめ 80 メッシュの篩で篩過した微粒子カルナウパロウを用意し、回転しているカプセルの表面に少しづつふりかけて被覆せしめる。得られる軟カプセル剤の皮膚含水率は 8 % であり、皮膚重量に対するカルナウパロウの被覆量は 0.015 % である。

特許出願人

エーザイ株式会社

-13-

-124-

-14-

手続補正書(自発)

昭和56年 3月 10日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示 昭和55年特許願第59981号

2. 発明の名称 軟カプセル剤の表面処理法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 112

住 所 東京都文京区小岩4丁目6番10号

名 称 (021) エーザイ株式会社

代表者 内 藤 祐 次

4. 補正の対象

(1) 願書の発明の名称の欄

(2) 明細書の発明の名称の欄

(3) 明細書の特許請求の範囲の欄

(4) 明細書の発明の詳細な説明の欄

に補正する。

(ii) 明細書第6頁上から5行目において

「に係る」とあるのを「の」に補正する。

6. 添付書類の目録

(1) 特許願(訂正願書) 1通

(2) 別紙(特許請求の範囲) 1通

5. 補正の内容

(1) 願書の発明の名称の欄において

「軟カプセル剤の表面処理法」

とあるのを添付した訂正願書の発明の名称の欄に記載されるごとく

「被覆軟カプセル剤およびその製造法」

に補正する。

(2) 明細書の発明の名称の欄において

「軟カプセル剤の表面処理法」

とあるのを

「被覆軟カプセル剤およびその製造法」

に補正する。

(3) 明細書の特許請求の範囲の欄において同欄の記載全文を別紙のとおり補正する。

(4) 明細書の発明の詳細な説明の欄において下記(ii)、(iii)のごとく補正する。すなわち、

(i) 明細書第1頁下から5行目において

「軟カプセル剤の表面処理法」

とあるのを

「被覆軟カプセル剤およびその製造法」

別 紙

2. 特許請求の範囲

(1) カルナウバロウによって被覆された軟カプセル剤

(2) カルナウバロウの被覆量が軟カプセル剤の皮膜重量100重量部に対して0.002重量部以上である特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル剤

(3) カルナウバロウをもって表面処理すること
を特徴とするカルナウバロウによって被覆された軟カプセル剤の製造法

(4) カルナウバロウの被覆量が軟カプセル剤の皮膜重量100重量部に対して0.002重量部以上である特許請求の範囲第3項記載の軟カプセル剤の製造法